



***Rash* Cutâneo Tardio na terapêutica com Lamotrigina – A Propósito de um Caso Clínico**

Raquel Ribeiro*; Alda Rosa**; Teresa Maia***

Resumo:

O uso de Lamotrigina na Doença Bipolar está aprovado desde 2003 pela F.D.A.. O *rash* é o efeito secundário mais comumente encontrado e é um motivo frequente de descontinuação do tratamento. Têm sido descritos casos raros de *rash* tardio. A propósito de um caso clínico, revêem-se os dados existentes na literatura, respeitantes à utilização de Lamotrigina em doentes bipolares dando-se principal enfoque ao *rash*, particularizando ainda alguns aspectos do *rash* com surgimento tardio, de que é exemplo o caso apresentado.

Palavras-chave: Lamotrigina; Doença Bipolar; *Rash*; *Rash* de início tardio.

ABSTRACT:

The use of lamotrigine in Bipolar Disorder has been approved by the F.D.A since 2003. Rash is the more frequent adverse effect related to the treatment with Lamotrigine and in several cases is the cause for discontinuation of medical treatment. The less frequent related cases of rash are the late onset ones. About a women's case with a late onset of rash, we revised the clinical use of Lamotrigine in Bipolar Disorder published bibliography which is followed by a special focus in the rash itself and finally we present some particular issues about late onset rash.

Key Words: Lamotrigine; Bipolar disorder; *Rash*; Late-onset rash.

REVISÃO DO USO DE LAMOTRIGINA EM DOENTES BIPOLARES:

A Lamotrigina (LMG) é um fármaco antiepiléptico

de largo espectro da classe das fenotiazinas, cujo mecanismo de acção nos pacientes com Doença Bipolar se prende com a inibição da libertação de glutamato através da inibição dos canais de sódio e potássio dos neurónios presinápticos e a consequente estabilização da membrana neuronal. A eficácia da LMG no tratamento da Doença Bipolar em adultos foi investigada em 10 estudos randomizados, contra placebo e duplamente cegos¹⁻⁶.

A LMG foi aprovada pela US FDA, em Junho de 2003, no tratamento de manutenção, isto é, na prevenção de descompensações de adultos bipolares tipo I que tenham sido tratados na fase aguda com terapêutica standard⁷. Recordamos também que dados provenientes de 2 estudos^{3,6} sugeriram que a LMG tem uso, embora limitado, no tratamento de manutenção de cicladores rápidos, quer sejam bipolares I ou II pelo que, em caso de necessidade, o seu uso é recomendado como uma alternativa ao Lítio ou ao Valproato de sódio⁸.

O fármaco não foi aprovado no tratamento agudo dos episódios afectivos bipolares pois não revelou eficácia superior ao placebo na maioria dos estudos^{4,5,6}, embora em dois deles se tenha demonstrado eficaz no tratamento da Doença Bipolar^{4,5}. Embora a LMG não esteja aprovada pela FDA no tratamento agudo dos episódios afectivos bipolares, é actualmente recomendada pelas guidelines (com confiança clínica moderada) como opção de primeira linha no tratamento agudo de pacientes com depressão bipolar, e

como terapia aguda adjuvante (com confiança clínica substancial) naqueles tendo depressão bipolar, não respondem à terapêutica inicialmente instituída^{4,5,6,9}.

LAMOTRIGINA

- EFEITOS ADVERSOS DESCRITOS:

Os efeitos adversos da LMG são geralmente de gravidade ligeira a moderada, sendo mais comuns a cefaleia (19%), náusea (14%), infecção (13%), e insónia (10%). Foi ainda relatada diarreia em 7% dos casos e tremor em 4% dos casos¹⁰. Apesar da prevalência de rash em estudos aleatórios de doentes bipolares não ser superior à encontrada com o placebo, o rash é considerado o efeito secundário mais frequente deste fármaco¹¹. A sua incidência tem sido estimada entre 1,7% e 39%¹²⁻¹⁶, sendo na sua grande maioria rash ligeiros. No entanto, estão também descritas reacções cutâneas severas ligadas à LMG (em estudos realizados com doentes epiléticos), tendo sido relatados casos de Síndrome de Steven-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica e Síndrome de Hipersensibilidade a Droga.

Os estudos realizados na Doença Bipolar (controlados e não controlados) mostram que a incidência de rash severo em pacientes tratados com LMG é de 0.1% (três casos entre 2272 doentes estudados)⁷ incluindo um caso de Síndrome de Steven-Johnson ocorrido num doente que fazia a LMG como fármaco adjuvante¹⁷.

CARACTERÍSTICAS DO RASH:

Um rash que surja nos cinco primeiros dias de terapêutica provavelmente não terá uma causa relacionada com o fármaco¹¹.

Geralmente, o rash grave ou severo ocorre nas seis primeiras semanas de tratamento, ocasionalmente até às 12 semanas e muito raramente depois disso¹⁸. Têm sido descritos casos isolados de rash após longos períodos de tratamento¹⁹.

Calabrese e colegas procuraram descrever as principais características de um rash benigno, associado à Lamotrigina:

- Atinge um pico dentro de dias e resolve em 10-14 dias
- Pequenas manchas não confluentes e não dolorosas
- Não se faz acompanhar de sintomas sistémicos
- Resultados analíticos normais (leucograma, função hepática e renal e urina II).

Por outro lado apontam as seguintes características como associadas a severidade:

- Rash confluyente e disseminado
- Doloroso e purpúrico
- Envolvimento proeminente do pescoço e tronco superior
- Qualquer envolvimento dos olhos, lábios, boca ou outra mucosa
- Febre, mal-estar, faringite, anorexia e linfadenopatia associada
- Valores laboratoriais anormais (leucograma, função renal e hepática, urina II).

Tem sido proposto que o rash associado à LMG corresponda na maioria das vezes a reacções de hipersensibilidade tardia, que ocorrem nas primeiras 2-3 semanas de tratamento e que se resolvem com a suspensão do fármaco²⁰. Outro aspecto que apoia a hipótese da existência de um

mecanismo imunológico subjacente, são os sintomas gripais, a linfadenopatia e a eosinofilia que acompanham o *rash*.

MANEJO CLÍNICO DO RASH:

Foram identificados factores de risco para o aparecimento do rash incluindo uma dose inicial e uma taxa de titulação do fármaco acima das recomendações, bem como a coadministração com o valproato^{21,22}. Como factores de risco minor para o surgimento de rash severo foram apontados a comorbilidade com o Vírus da Imunodeficiência Adquirida e Lúpus Eritematoso Sistémico, corticoterapia à data de início do fármaco e a existência de história familiar de *rash* associada a LMG^{23,24,25}.

É agora reconhecida a importância de uma titulação inicial lenta do fármaco para minimizar o risco do rash severo. Com esta medida, a taxa de rash severo diminuiu enquanto que a taxa de *rash* ligeiro se manteve²⁶. Assim, para minimizar o risco de rash severo, as directrizes de prescrição de Lamotrigina nos EUA incluem recomendações de titulação⁷.

Em pacientes com Doença Bipolar que não fazem Valproato ou Carbamazepina, a dose inicial recomendada é de 25mg/d (primeira e segunda semanas), 50mg/d (terceira e quarta semanas), 100mg/d na quinta semana e 200mg na sexta semana. Caso esteja a ser administrado valproato a dose inicial de LMG deve ser a mesma mas prescrita em dias alternados, procedendo-se depois à subida gradual da dose, cada 15 dias, até à dose final de 100mg. Por fim, se estiver a cumprir

medicação com Carbamazepina (ou outra droga indutora de enzima) deve iniciar a LMG com 50 mg/d, e ir titulando quinzenalmente com aumentos graduais da dose do fármaco até atingir os 400 mg/d (em tomas separadas).

Parece existir alguma controvérsia quanto ao manejo clínico do *rash* havendo alguns autores que advogam que caso surja um *rash* isolado e benigno, a dose de LMG não deve ser aumentada ou deve ser mesmo reduzida até o rash resolver, advertindo o doente para a necessidade de contactar o seu médico caso surjam novos sintomas. No entanto os mesmos autores ressaltam que se tratar, logo de início, de um *rash* severo então a droga deve ser imediatamente suspensa e deverá proceder-se ao despiste de um eventual envolvimento sistémico¹¹. Por outro lado, outros autores defendem que a LMG deve ser descontinuada ao primeiro sinal de *rash* (excepto se este não estiver claramente relacionado com o fármaco) por forma a minimizar o risco de *rash* severo (uma vez que não é possível determinar realmente se um tipo ligeiro vai evoluir para severo)¹⁹.

No que respeita à reintrodução do fármaco após suspensão, por aparecimento de *rash* ligeiro, preconiza-se actualmente que esta só se realize quando a análise risco-benefício o justificar e desde que o doente possa estar vigiado de perto de forma a poder procurar o médico de imediato, na eventualidade de surgir algum sinal de hipersensibilidade. A reintrodução deve ser iniciada com 5-12.5 mg/d de LMG em monoterapia e a titulação deve ser muito lenta. Estão documentados alguns casos em que a reintrodução do

fármaco foi conseguida com sucesso^{27,28}. Se o *rash* que motivou a descontinuação da terapêutica for severo não deve ser equacionada, de novo, a hipótese de reintroduzir a LMG.

Seguidamente, apresenta-se um caso de rash tardio após a administração de LMG.

CASO CLÍNICO:

Doente X, sexo feminino, 42 anos, com o diagnóstico de Doença Bipolar I e com antecedentes de vários episódios depressivos e hipomaniacos, agravados nos últimos dois anos, em que nunca esteve eufórica. Após intoxicação medicamentosa voluntária, em 1996, foi medicada com Valproato de sódio e com antidepressivo, não havendo reacção cutânea aos fármacos. Em Junho de 2003 fez episódio maniaco com ideias delirantes associadas, sendo internada num Serviço de Psiquiatria e suspensa a medicação anterior. É medicada com Olanzapina 10mg/d e Lamotrigina 100mg/d (faz titulação lenta conforme as recomendações actuais). Já em ambulatório, duas semanas depois, procedeu-se à subida da LMG para 200mg/d. A doente esteve compensada até Abril de 2004, altura em que surgiram lesões cutâneas tipo pústula (nódulos avermelhados com colecção purulenta), dolorosas e pruriginosas, dispersas na face, no pescoço e região superior do tronco. Foi excluída outra patologia ou introdução de novos fármacos. A doente negou febre. A dose de LMG foi reduzida para 100mg/d, constatando-se uma diminuição do número de lesões mas mantendo algumas remanescentes com iguais características.

Durante as férias, em Agosto 2004, ocorreu uma nova exacerbação do *rash*, sobretudo na face e

pescoço, pelo que a doente por sua iniciativa suspendeu a LMG mantendo-se a cumprir a Olanzapina 10mg/d; ocorreu a remissão total do rash em poucos dias. Quinze dias depois do *rash* estar resolvido a própria doente reintroduziu a LMG na dose de 25 mg/d, suspendendo-a no 2º dia de terapêutica após o ressurgimento do *rash* com a mesma localização e características.

Actualmente a doente encontra-se medicada com 10 mg/d de Olanzapina.

DISCUSSÃO:

Neste caso, a ausência de doença cutânea prévia e o facto do *rash* ter remitido após a interrupção da medicação, permitem concluir que o *rash* é um efeito secundário da LMG. A manifestação do rash, no que se refere à localização e ao tipo de lesão, confere-lhe características de severidade.

A erupção cutânea teve início ao fim de oito meses de tratamento pelo que se torna um caso raro. Parece realmente tratar-se de uma reacção de hipersensibilidade tardia pois quando se procedeu à reintrodução do fármaco, e apesar de esta ser feita com uma dose reduzida e já anteriormente tolerada, o rash ressurgiu na Doente. X. A exacerbação do rash ocorrida em Agosto e o tipo de localização em zonas mais expostas à luz solar (pescoço e face), pode estar relacionada com uma insolação - aspecto já descrito noutros casos²⁹. A reintrodução do fármaco após suspensão da toma, foi realizada por iniciativa da Doente. X (sem o conhecimento do seu médico assistente) e resultou no ressurgimento do *rash*. Pensamos que esta reintrodução foi contraproducente atendendo ao tipo de rash (com

características de severidade) e salientamos o facto de ter sido feita com uma dose inicial de 25mg i.e acima da dose de LMG recomendada para estas situações.

Bibliografia:

1. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. In press, 2003.
2. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* Apr; 60 (4): 392-400, 2003.
3. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, et al. A double-blind placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* Nov; 61 (11):841-850, 2000.
4. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*. Feb; 60 (2): 79-88, 1999.
5. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* Dec ; 20 (6): 607-14, 2000.
6. data on file, GlaxoSmithKline, 2003.
7. Prescribing information: Lamictal (lamotrigine) [online]. Available from URL: http://us.gsk.com/products/assets/us_lamictal.pdf [Accessed 2003 Jun 25]
8. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* Apr; 159 (4 Suppl.): 1-50, 2002.
9. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, et al. Spectrum of activity of Lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* Jul; 156 (7):1019-1023, 1999.
10. Calabrese JR, Bowden CL, Fieve R, et al. Lamotrigine or lithium in the maintenance treatment of bipolar I disorder [abstract no. P1.115 plus poster]. Presented at the 15th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 2002; Oct 5-9; Barcelona. *Eur Neuropsychopharmacol*; 12 Suppl. 3: S217, 2002.
11. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* Nov; 63:11: 1012-19, 2002.
12. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med*: 155 (21): 2285-90, 1995.
13. Natsch S, Hekster YA, Keiser A, et al. Newer anticonvulsant drugs: role of pharmacology drug interactions and adverse drug reactions in drug choice. *Drug Saf*: 17 (4). 228-40, 1997.
14. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* Apr; 17 (2): 109-12, 1997.
15. Chaffin JJ, Davis SM. Suspected lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* Jun; 31 (6): 720-3, 1997.
16. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly

- diagnosed epileps. UK lamotrigine/ carbamazepine monotherapy trial group. *Lancet*, Feb; 345 (8498): 476-9. 1995
17. Calabrese Jr, Sullivan JR, Bowden CL, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 2002 Nov; 63 (11): 1012-9
18. Manasco P, Mullens L, Matsuo F. Skin rash associated with lamictal: incidence, time to onset and risk factors. *Epilepsia* 1996; 37 (suppl 5): S164
19. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry MP. Lamotrigine- a review of its use in bipolar disorder. *Adis Drug Evaluation* 2003; 63 (19): 2029-50
20. Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl. 5: S37-40
21. Messenheimer JA, Mullens EL, Giorgi L, et al. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998; 18: 281-296
22. Messenheimer JA. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: S14 –S18
23. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Steven-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995 ; 333: 1600-7
24. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, et al . Drug induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 567-574
25. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome : in vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82: 1826-1832
26. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to anticonvulsant drugs. *Drug Saf* 2000; 23: 35-36
27. Garcia- Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Steven- Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136: 323-327
28. Tavernor SJ, Wong ICK, Newton R, et al. Rechallenge with lamotrigine after initial rash. *Seizure* 1995; 4:67-71
29. Bozikas V, Vartzopoulos D, Phocas C, et al . Lamotrigine- induced rash after sun exposure (letter). *Am J Psychiatry* 1999; 156 (12):2015